ミクログリアの中枢神経系発達調節機能とその創薬・治療への応用可能性

最上 (重本) 由香里^{1,2)}, 佐藤 薫¹⁾

要約: ミクログリアは、神経や脳血管が形成される胎生初期から中枢神経系に定在する免疫担当細胞である。中枢神経系の発達過程において、ミクログリアは、食によってアポトーシス細胞の除去や神経細胞の余分なシナプスの刈り込みを行う。また、生理活性物質を産生することによって神経幹細胞の成長を促進し、神経細胞やグリア細胞へ分化させること、脳血管の網目構造形成を促す等、様々な役割を担っている。当研究室では、ラットの生後初期の神経細胞やグリア細胞の分化成熟および脳血管の blood brain barrier (BBB) 形成において、脳内のサイトカインやケモカインの濃度が重要であり、その濃度調節をミクログリアが担っているという新知見を得ている。こうした中枢神経系の発達過程におけるミクログリアの役割を明らかにすることは、中枢神経系の発達障害を予防すること、さらにはミクログリアの関与が報告されている神経変性疾患、多発性硬化症、脳梗塞、ウイルス感染、脳腫瘍、精神疾患において、損傷した中枢神経系組織の修復や正常化に役立つ可能性が高く、新たな創薬ターゲットとしても有用である。

1. はじめに—ミクログリア概説

脳は、神経細胞とアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどのグリア細胞、脳血管で主に構成されている。大脳には数百億の神経細胞があり、それぞれが平均数万ものシナプスを有し、互いにシナプス構造によって連結し、整備された層構造を有する巨大な神経回路を形成している。この秩序だった神経回路は効率的に電気信号を伝達し、認知、運動、感情、記憶そして学習といった高度な情報伝達処理を可能にしている。ヒトを含めた哺乳類の神経細胞は、胎生期

から乳児期にかけて新生・遊走・分化し、神経回路を形成していく。神経回路の周辺を取り巻くグリア細胞であるアストロサイトやオリゴデンドロサイトは、生誕後に著しく増加し、分化する。アストロサイトは、脳の神経回路や血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) を構造的・機能的に維持し、エネルギー源となるグルコースの貯蔵や細胞外イオン濃度調節を行っている。また、シナプス周辺の神経伝達物質やイオン環境の維持にも大きく寄与している。オリゴデンドロサイトは、神経細胞の軸索に巻き付き髄鞘を形成し、活動電位の伝導速度を上昇させる。中枢神経系に酸素やエネルギーを補給し、老廃物や有害物質の排出を行う血管は、胎生初期から神経回路と相互干渉を行いながら発達する。脳血管特異的な機構である BBB は血液と脳組織液との間で物質交換を制限している。中枢神経系の生理的機能はこれらの脳を構成する細胞間の相互作用の上に成り立ち、中枢神経病態は細胞間相互作用の破綻と言い換えることも可能である。この複雑かつ緻密に整備された中枢神経環境を維持するハウスキーパーとして、ミクログリアが注目されている。

ミクログリアは、全身の血管系が完成する前から脳内に存在し、脳内免疫担当細胞として、中枢神経系の恒常性を維持している (1, 2)。ミクログリアは、細胞体が小さく細かい突起が多いラミファイド型と、細胞体が大きく突起の短いアメボイド型の二つのフェノタイプに形態学的に分類される。健常な脳内ではラミファイド型として存在しており、脳内の環境変化を監視している (3, 4)。ラミファイド型のミクログリアは従来、静止型ミクログリアと呼ばれ、生理機能を示さない静かな細胞であると考えられていたが、多くの突起をアンテナのように動かし (5)、神経シナプスの新

キーワード: ミクログリア, 中枢神経系発達, サイトカイン, ケモカイン

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 (〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1)

²⁾ 山梨大学 医学部 薬理学講座 (〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110)

E-mail: kasato@nihs.go.jp 原稿受領日: 2017 年 8 月 30 日, 依頼原稿

Title: Microglia and cellular differentiation — possibility of microglia as drug discovery target

Author: Yukari Shigemoto-Mogami, Kaoru Sato

生, 余剰な神経シナプスの除去(6-8), シナプス伝達の制御(4, 9)を行うなど, 生理的に活発な細胞であることが明らかになっている。神経変性疾患, 多発性硬化症, 脳梗塞, ウイルス感染, 脳腫瘍, 精神疾患や外傷時, ミクログリアはアメボイド型となり病変部に集積する。アメボイド型のミクログリアは, 従来, 活性型ミクログリアと呼ばれ, 増殖, 移動, 貪食機能が亢進しており, 病変部の死細胞を貪食し, 取り除く。また, サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子などの生理活性物質を放出して神経細胞や組織に保護的に働く一方で, 活性酸素や, 炎症性サイトカイン等を含む炎症性因子を産生し, 障害促進的にも働く(3, 10)。本稿では, 正常脳に存在する活性状態の不明なミクログリアは, ラミファイド型, アメボイド型と形態学的に分類し, 疾患脳において, 外部刺激によってラミファイド型から性質が変化したミクログリアは活性型と記載することにする。ミクログリアの活性型も様々なタイプに分類されており, 正常な脳内のミクログリアはM0タイプ, 病変部の活性化したミクログリアは炎症性に働くM1タイプと抗炎症性に働くM2タイプに大別されている。これらのミクログリアの活性調節は, transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) シグナルによるミクログリアの転写因子 interferone regulatory factor 7 (IRF7) の発現レベルに依存していることが明らかになっている(11)。多発性硬化症や虚血性脳傷害では, M1タイプの活性型ミクログリアが炎症性サイトカインを産生し, BBBの崩壊や神経障害を誘導していること, 脳腫瘍ではM2タイプの活性型ミクログリアが抗炎症性サイトカインやVEGFを産生し, 血管新生を誘導するなど, 疾患によってミクログリアの活性型が異なっていることが報告されている(12)。従って, 疾患時のミクログリアフェノタイプを制御することが治療につながると期待され, 多くの努力がなされてきた(11, 13, 14)。最近では, 中枢神経系の発達過程の要所要所でミクログリアが重要な役割を果たしているという新知見が得られている。脳の発達過程におけるミクログリアの新機能を担うフェノタイプやその制御機構を解明することは, 疾患治療への応用に加えて, 中枢神経系発達障害の予防にも役立つ可能性がある。

2. 中枢神経系の発達におけるミクログリアの機能

ミクログリアはモノサイトやマクロファージと共通の細胞表面抗原を発現していること, 貪食およびサイトカイン分泌などの機能が類似していることから, 末梢血中のモノサイトがBBB形成前に脳内に移行して,

中枢神経系の免疫担当細胞=ミクログリアになったと考えられてきた(15)。しかし2010年, Ginhouxらは, ミクログリアは, 血管系が完成する胎生9日には脳に存在していることをマウス脳で明らかにした(1)。その後, ミクログリア前駆細胞は, Myb⁻, colony stimulation factor 1 receptor (CSF1R)⁺, Tie2⁺の骨髄前駆細胞であり, モノサイトの起源である造血幹細胞とは異なる細胞であることが報告された(1, 2)。マウスにおいて, 中枢神経系原基である神経管の形成や, 脳血管の分岐・成熟は, 胎生10日前後に開始することから(16, 17), ミクログリアは脳の発生スタート段階には中枢神経系に存在していると考えられる。胎生期から新生期にかけて, ミクログリアはアメボイド型で存在し, 活発に死細胞や異物の貪食除去を行っている(18, 19)。また, 新生期に, ミクログリアは急激に細胞数を増やし, 生後30日以降になると脳内に均等に分散して, ラミファイド型となる(20, 21)。RNAシーケンス解析の結果, 胎生期, 新生期, Adult期において, ミクログリアの発現遺伝子パターンが変化していることも明らかになっている(22)。発達期のミクログリアは中枢神経系の環境を整備しながら, 自身も形態や分布, 性質を激しく変化させて, 成体脳のラミファイド型のミクログリアへと分化成熟していくことがわかる。

近年, 中枢神経系の発達過程において, ミクログリアが重要な働きをしていることが明らかになってきた(23-25)(図1)。ミクログリアは(i)アポトーシスを起こした神経細胞や神経幹細胞を貪食によって除去し(26), (ii)不要なシナプスの除去を行い, (iii)生理活性物質の産生によって神経細胞やグリア細胞の新生を促進し, (iv)脳血管の分岐形成にも関与する。この図で示すように, 発達期のミクログリアの機能は貪食, および生理活性物質産生の二つに大別できる。ミクログリアの貪食対象はアポトーシスを起こした細胞, 不要となったスパインだけでなく, アミロイド β などの細胞外タンパク質, 外来性微生物など, 多岐にわたるが, これらの貪食対象を如何に選別しているのかについては未解明である。しかし, 捕食は複数の細胞シグナルの連続的な組み合わせによって進む(27, 28)。胎生期の脳内では活発に神経新生とアポトーシスが繰り返されており, ミクログリアは余剰な神経細胞やアポトーシスを起こした神経細胞を活発に除去している(i)。アポトーシスを起こした神経細胞はATPやCX3CL1といった, find-meシグナルと呼ばれる因子を産生, 放出することで, ミクログリアを引き寄せる。さらに, フォスファチジルセリン(PS)に代表されるeat-meシグナルと呼ばれる目印を細胞膜上に発現し,

ミクログリアはPSレセプター（MFG-E8, BAI1, TIM4 など）を介してアポトーシスを起こした神経細胞を貪食する。また、ミクログリアは、活性酸素やTNF α を産生して、神経細胞のアポトーシス誘導にも関与する。さらには、ミクログリアが、弱いストレス刺激により細胞膜にeat-me シグナルを発現した、まだ生きている神経細胞を vitronectin receptor や lectin を介して貪食して、細胞死を誘導し、積極的に神経細胞除去を行っていることも報告されている（phagoptosis）(27)。ミクログリアは、不要な神経幹細胞も、神経細胞と同様のメカニズムで貪食しており、胎生期から新生期にかけて神経幹細胞数の調節も行っている(29)。新生期の神経回路形成過程では、過剰なシナプスのうち必要なシナプスだけが保持され、不要なシナプスは除去されることで機能成熟が進む。ミクログリアは不要なシナプスをPSレセプターとは異なるメカニズムで貪食除去することも明らかになっている（シナプスの刈り込み）(27, 30) (ii)。発達期マウスの網膜神経節細胞は視床外側膝状体の神経細胞にシナプスを形成し、生後14日から30日の間に、活発なシナプスの刈り込みがおこる。網膜-外側膝状体シナプスが刈り込まれている時期に、ミクログリアは神経活動を行っていないシナプスを、補体システムであるC1q, C3bおよびC3受容体を介して認識し貪食除去している(30-32)。TGF β シグナルが、網膜神経節細胞やその軸索でのC1qの発現を増加させ、ミクログリアによる余剰なシナプスの貪食を促進する可能性も示されている(33)。さらにフラクタルカイン受容体欠損マウスでは海馬CA1領域の余剰シナプスの除去やシナプス形成が低下していることが明らかになっており、フラクタルカインシグナルの関与も示唆されている(6, 34)。

ミクログリアのもう一つの重要な細胞機能は生理活性物質の産生である。活性型ミクログリアは炎症性サイトカイン、一酸化窒素、活性酸素、グルタミン酸、ATP、神経成長因子など、様々な生理活性物質を産生する。この活性型ミクログリアは神経障害性に作用するばかりではなく、神経保護的な作用も発揮する。このような二面的な作用は神経新生に対するミクログリアの作用においても報告されている(35-37)。炎症時の成熟ラット脳では、活性型ミクログリアから産生される炎症性因子が、神経細胞の新生を抑制するが(36, 38)、一方で、発達期の脳では、ミクログリアが産生する成長促進因子やサイトカインが神経新生を促進する(図1 iii)。新生期のマウスでは、ミクログリアが脳梁周辺に集積してIGF-1を産生し、皮質第5層の神経細胞の生存および軸索形成を促進している(26)。

2006年、Butovskyらは活性型ミクログリアの中に、神経新生を促進するサブグループが存在することを報告している(37, 39)。生後マウスの海馬歯状回顆粒細胞層下帯(subgranular zone: SGZ)では、IL-4やinterferon γ (IFN γ)で刺激されたミクログリアが、insulin like growth factor-1 (IGF-1)を放出するフェノタイプに変化し、神経新生を促進する(37, 39)。また、生後60日のマウスの側脳室下帯(subventricular zone: SVZ)には、IL-4, IL-6やIL-10, IL-13などのサイトカインによって誘導されたM2タイプの活性型ミクログリアが存在しており、神経幹細胞の生存や吻側遊走経路(rostral migratory stream: RMS)での神経前駆細胞の移動に必要であることが示されている(40)。M2タイプの活性型ミクログリアが放出するTGF α が、MCAOモデルマウスのSVZにおける神経幹細胞の増殖や分化を促進することも報告されている(41)。

胎生10日頃に発達を始める脳血管新生におけるミクログリアの生理機能にもミクログリアが産生する生理活性物質が重要な役割を果たしている(図1 iv)。胎生9日、神経上皮の表層に血管前駆細胞とミクログリアの前駆細胞が存在するが、血管前駆細胞の脳実質への進入と同時にミクログリアも実質内に分布するようになる。ミクログリアの機能を欠損したマウス(CSF1op/opマウスおよびPU1KOマウス)を用いた研究で、脳血管の分岐にミクログリアが産生するVEGFC, Dが必要であることが示されている(17, 42)。以上に述べたような脳神経系発達に欠かせないミクログリアのフェノタイプ制御機構については、周囲環境との相互作用が鍵となっている。神経幹細胞が産生するCxCL12によってミクログリアの移動や配置が制御されていることや(43)、神経幹細胞が産生するVEGFがミクログリアの増殖活性や貪食能を促進している(44)などの報告がある。今後、発達期ミクログリアと周囲環境との相互作用メカニズムがさらに解明されれば、ミクログリアの活性制御研究に大きな進展がもたらされるだろう。

3. 中枢神経系発達におけるミクログリアの作用 本体としてのサイトカインやケモカイン

脳内のサイトカインやケモカインは、神経細胞、グリア細胞および血管内皮細胞の細胞間情報伝達に重要な役割を果たしていることが知られている。我々は、ミクログリアが各因子の濃度を制御する中心的な役割を果たしていると考えている。当研究室では現在、ミクログリアの産生するサイトカインやケモカインが、発達期の神経新生およびBBB機能成熟に及ぼす影響

図1 中枢神経系の発達におけるミクログリアの役割

中枢神経系発達のミクログリアの機能は貪食、および生理活性物質産生の二つに大別できる。貪食機能により (i) アポトーシスを起こした神経細胞や神経幹細胞を除去し、(ii) 不要なシナプスの除去を行う。生理活性物質の産生により (iii) 神経細胞やグリア細胞の新生を促進し、(iv) 脳血管の分岐形成に関与する。

図2 サイトカイン・ケモカインを介したミクログリアの神経新生および BBB 機能成熟作用

図2 サイトカイン・ケモカインを介したミクログリアの神経新生および BBB 機能成熟作用
本研究室では、(i)ミクログリアが産生する IL-1 β , TNF α , IL-6, IFN γ が新生期のラット SVZ での神経新生, オリゴデンドロサイト新生を促進していること, (ii)ミクログリアがサイトカイン・ケモカインの濃度を調整し, 脳血管の BBB の成熟, 崩壊を誘導していることを明らかにしている。

について検討している（図2）．新生期のラット SVZ では，神経新生やグリア新生が活発に起こっている．我々は，生後4日～10日のラット SVZ に，アメボイド型のミクログリアが集積していること，ミノサイクリンを投与してミクログリアの活性状態を抑制すると，神経新生とオリゴデンドロサイト新生がともに抑制されることを見出した(21, 45)（図2 i）．ミノサイクリンを投与したラットの SVZ では，炎症性サイトカインである IL-1 β ，TNF α ，IL-6，IFN γ の産生が有意に低下していたことから，これらのサイトカインが，神経細胞やオリゴデンドロサイトの新生を促進している可能性を考え，*in vitro* の実験を行った．ラット神経幹細胞を，トランスウェル上に播種した活性化ミクログリアと共培養条件下で分化誘導すると，神経新生，オリゴデンドロサイト新生が促進し，その作用は IL-1 β ，TNF α ，IL-6，IFN γ の4種すべての機能阻害抗体を同時に適用することによって初めて消失した(21)（図2 i）．IL-1 β ，TNF α ，IL-6，IFN γ は，それぞれ単独で神経新生を抑制することが報告されている(36, 46–49)．炎症性サイトカインの多くは，濃度によって異なる生理機能を有する例が数多く報告されている(50, 51)．我々の実験系において神経新生促進に関わることを見いだした IL-1 β ，TNF α ，IL-6，IFN γ は，神経新生抑制作用が報告されている濃度の1000分の1から100分の1と非常に低い濃度範囲で作用を呈した．これらの炎症性サイトカインが低濃度領域で補完的に作用することが神経新生やオリゴデンドロサイト新生を誘導すると考えられる．我々が見いだした神経新生やオリゴデンドロサイト新生を促進するアメボイド型のミクログリアは，炎症性サイトカインの産生を行っていることから M1 タイプに近いのではないかと想定しているが，どのような活性型フェノタイプなのかについては今後の重要な課題である．生後60日齢のマウス SVZ では，M2 タイプの活性型ミクログリアが正常な神経前駆細胞の増殖や嗅球への移動を促進している(40)．また，*in vitro* 実験では，M2 ミクログリアの培養上清が，peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) シグナルを介して神経新生，オリゴデンドロサイト新生を促進することが報告されている(52)．新生期から adult にかけての SVZ はミクログリア自身を含むグリア細胞や血管系の発達が著しく，環境が劇的に変化することから，ミクログリアフェノタイプも大きく変化すると考えられる．

我々は最近，脳血管の BBB の成熟および破綻に及ぼすサイトカイン・ケモカインとミクログリアの関連についても検討を行っている（図2 ii）．脳の血液循

環において，動脈や静脈は，内膜（内皮細胞），中膜（平滑筋細胞），外膜（結合組織）の三層で構成されている．動脈と静脈をつなぐ，無数に分岐した毛細血管は，中枢神経組織内を網目状に広がり，組織細胞と物質の交換を行うため，一層の血管内皮細胞で構成されている．脳の血管は BBB と呼ばれる，神経細胞を末梢由来有害物質から守る機能を有しており，血液と脳脊髄液の物質交換を制限している．BBB 機能の成熟には内皮細胞周辺に存在する壁細胞が必要である．動脈では平滑筋細胞がその役割を果たしているが，血管が細くなるにつれて減少し，直径 10 μ m 以下の毛細血管では，代わりにペリサイトが偏在し，その外側をアストロサイトの終足（endfeet）が取り囲む．脳の毛細血管を構成する血管内皮細胞は，タイトジャンクション（TJs）タンパク質による密着構造を有し，様々なトランスポーターを発現し，アミノ酸やグルコースといった栄養因子を選択的に脳内に取り込み，ウイルスや有機アニオン，尿素窒素，ビンカアルカロイドなどの有害化学物質は透過させない．近年，BBB 機能は，血管内皮細胞を裏打ちするペリサイト，アストロサイトに加えて，脳実質内の神経細胞，さらにはミクログリアといった血管周辺細胞により緻密な調節を受けていることが明らかとなりつつあり，これらの細胞を包括したシステムを neurovascular unit と呼ぶようになっていく(53)．しかし，正常な脳内において，BBB のバリア機能およびその成熟にミクログリアが関わっているのかどうかについてはほとんどわかっていない．前述したように，脳血管系形成時からミクログリアは脳実質内に存在しており，BBB 形成，バリア機能成熟に積極的に関与している可能性は十分に考えられる．我々はアストロサイト，血管内皮細胞，ペリサイトで構成された *in vitro* BBB キット（（株）ファーマコセル）（図2 ii）を用いて，BBB バリア機能成熟へのミクログリアの関与について検討した．この BBB モデルはトランスウェルの上面に血管内皮細胞（血管内腔側），インサートの下面にペリサイト，トランスウェルを静置しているプラスチックプレートにアストロサイトが接着培養されており（脳側），これを5日間培養することで，TJs タンパク質，トランスポーターを発現した BBB へと成熟する．我々は，BBB の形成過程でミクログリアが共存していると，BBB バリア機能が亢進することを見いだした．一方，高濃度 LPS で活性化したミクログリアが共存していると，BBB バリア機能は低下した．ミクログリアの作用本体であるサイトカインおよびケモカインを同定するため，両条件におけるサイトカイン・ケモカイン濃度を MAGPIX xPONE4.2 シ

ステム (Merck Millipore 社) を用いて網羅的に解析したところ、ミクログリア添加時に濃度上昇するサイトカイン X と濃度低下する Y が作用本体であるという新知見を得た (投稿準備中)。また、これらのサイトカインはミクログリア自身が産生しているというよりはむしろ、周囲のグリア細胞、血管系からの産生をミクログリアが制御していることも明らかとした。以上のように、中枢神経発達におけるミクログリアの作用において、サイトカインやケモカインは鍵となる因子であるが、その産生細胞はミクログリア自身である場合とミクログリアがレギュレーターとして働いている場合があると考えられる。

4. ミクログリアの機能不全と中枢神経疾患

発達期ミクログリアの機能異常が発達障害の原因と疑われる例が報告されている。Rett 症候群は、X 染色体上に存在する methyl-CpG-binding protein2 (MEPC2) 遺伝子に変異が生じることによって発症し、自閉症、てんかん様の神経系を主体とした発達障害が生じる。この疾患モデルマウスの脳内ではミクログリアの貪食活性が低下しており、貪食活性を有するミクログリアを移植することで症状が改善される (54)。また、ミクログリアの貪食活性に影響することが知られている triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) 遺伝子を変異したマウスは、若年性認知症に類似した症状を示す Nasu-Hakola 病モデルとして使用されている (55, 56)。TREM2 の遺伝子の 1 塩基多型 (R47H) は、孤発性アルツハイマー病の発症リスクを高めることも報告されている (57, 58)。homeobox protein B8 (HoxB8) 遺伝子に変異があるマウスでもミクログリアの貪食能が低下している。このマウスでは、強迫的な grooming 行動異常と脱毛が生じるが、貪食活性を有するミクログリアを移植することで病態が改善する (59)。また、神経細胞の find-me シグナルである CX3CL1 をミクログリアが感知するために必要な CX3CR1 を欠損したマウスでは、一過性のシナプス刈り込み異常や、海馬の膜電位に異常が起こり (6)、学習能力の低下といった行動異常が生じる (60)。

成体における中枢神経疾患においても、ミクログリアの機能不全が病因の一つとして疑われる例が数多く報告されている。アルツハイマー病の発症初期において、ミクログリアが C1q, C3 といった補体の刺激によって、シナプスを過剰に貪食することが、認知機能低下の病因となっている可能性が報告されている (61)。この分子メカニズムが発達期の網膜神経節細胞のシナプス刈り込みの分子メカニズムと共通であることは注

目に値する。アルツハイマー病の主要病態であるアミロイド β の蓄積をミクログリアの貪食により取り除くことがアルツハイマー病の治療戦略として長らく注目されてきた (62, 63)。進行したアルツハイマー病ではミクログリアとアストロサイトが産生した IL-10 がミクログリアの貪食活性を低下させ、その結果、アミロイド β の蓄積が増加し、病態をさらに悪化させるという仮説もある (64)。一方で、ミクログリアは、脳に蓄積されたアミロイド β を取り込むことで、炎症性サイトカインを産生して神経変性を引き起こすことも報告されている (65)。

神経細胞の脱髄が生じる多発性硬化症では、BBB の破綻により末梢血中から脳実質内へモノサイトや T リンパ球が浸潤する。BBB 破綻の原因は未だ解明されていないが、発症の初期段階に皮質白質領域や皮質脱髄巣において広範囲にミクログリアが活性化していることが確認されている。当研究室では、上記の in vitro BBB モデルに活性化ミクログリアを脳側に加えるだけで BBB 機能が破綻し、同時に BBB 崩壊や血球の浸潤促進への関与が報告されている 11 種類のサイトカインやケモカインを含む、15 種類のサイトカイン濃度が劇的に上昇することを確認している (未発表データ)。活性化ミクログリアがこれらのサイトカインを介して直接 BBB 破綻に寄与していると考えられる。BBB 破綻後、脳実質内へと浸潤したヘルパー T リンパ球 (Th1/Th17) は、ミクログリアからミエリン等の自己抗原の提示を受け活性化する。活性化した T リンパ球が IL-1 β , TNF α といった炎症性サイトカインや matrix metalloproteinase-2/9 を放出し、それらの液性因子で活性化されたモノサイトがミエリンを攻撃し貪食する。ミクログリア自身も M1 タイプの活性型となり、IL-1 β , TNF α , NO を放出してミエリンを攻撃するが、一方で M2 ミクログリアが、不要となった髄膜を貪食して、オリゴデンドロサイトの分化とミエリンの再形成を促進するという報告もある (66)。これらの例からも、ミクログリアの貪食活性の制御、サイトカインやケモカイン産生の制御が中枢神経疾患の新たな治療標的となるのは明確である。

5. おわりに

本稿では、発達期中枢神経系におけるミクログリアの役割、ミクログリアの作用本体がサイトカイン・ケモカインである可能性について我々の研究室のデータを交えて紹介した。さらに、これらの新しい生理機能に基づき、ミクログリアが中枢神経系疾患の治療標的となる可能性について考察した。特に、発達障害、ア

ルツハイマー病，多発性硬化症では，ミクログリアの機能変動が病態に深く関与している．ミクログリアによる貪食，生理活性物質の産生は周囲環境との相互作用の結果引き起こされるミクログリアフェノタイプチェンジの結果である．組織の修復，BBBの機能維持，神経ネットワークの正常化などを通じた病態改善をめざし，今後もその制御機構の解明に取り組みたい．

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない．

文 献

- 1) Ginhoux F, et al. *Science*. 2010;330:841-845.
- 2) Gomez Perdiguero E, et al. *Nature*. 2015;518:547-551.
- 3) 最上（重本）由香里，他. *日薬理誌*. 2012;140:216-220.
- 4) Nimmerjahn A, et al. *Science*. 2005;308:1314-1318.
- 5) Davalos D, et al. *Nat Neurosci*. 2005;8:752-758.
- 6) Paolicelli RC, et al. *Science*. 2011;333:1456-1458.
- 7) Miyamoto A, et al. *Nat Commun*. 2016;7:12540.
- 8) Wake H, et al. *J Neurosci*. 2009;29:3974-3980.
- 9) Pascual O, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:E197-E205.
- 10) Hanisch UK. *Glia*. 2002;40:140-155.
- 11) Hagemeyer N, et al. *EMBO J*. 2014;33:2885-2886.
- 12) Dudvarski Stankovic N, et al. *Acta Neuropathol*. 2016;131:347-363.
- 13) Pena-Altamira E, et al. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:175.
- 14) Subramaniam SR, et al. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:176.
- 15) Nakajima K, et al. *Neurosci Res*. 1993;17:187-203.
- 16) Wang DD, et al. *Prog Neurobiol*. 2008;86:342-367.
- 17) Arnold T, et al. *Vasc Cell*. 2013;5:4.
- 18) Hirasawa T, et al. *J Neurosci Res*. 2005;81:357-362.
- 19) Ignacio AR, et al. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:1615-1621.
- 20) Wu CH, et al. *J Anat*. 1993;182(Pt 3):403-413.
- 21) Shigemoto-Mogami Y, et al. *J Neurosci*. 2014;34:2231-2243.
- 22) Matcovitch-Natan O, et al. *Science*. 2016;353:aad8670.
- 23) Cronk JC, et al. *F1000Prime Rep*. 2013;5:53.
- 24) Dalmau I, et al. *J Comp Neurol*. 1997;377:70-84.
- 25) Michell-Robinson MA, et al. *Brain*. 2015;138:1138-1159.
- 26) Ueno M, et al. *Nat Neurosci*. 2013;16:543-551.
- 27) Brown GC, et al. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:209-216.
- 28) Sierra A, et al. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:6.
- 29) Cunningham CL, et al. *J Neurosci*. 2013;33:4216-4233.
- 30) Schafer DP, et al. *Neuron*. 2012;74:691-705.
- 31) Stevens B, et al. *Cell*. 2007;131:1164-1178.
- 32) Tremblay ME, et al. *PLoS Biol*. 2010;8:e1000527.
- 33) Bialas AR, et al. *Nat Neurosci*. 2013;16:1773-1782.
- 34) Wu Y, et al. *Trends Immunol*. 2015;36:605-613.
- 35) Ekdahl CT, et al. *Neuroscience*. 2009;158:1021-1029.
- 36) Monje ML, et al. *Science*. 2003;302:1760-1765.
- 37) Butovsky O, et al. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31:149-160.
- 38) Ekdahl CT, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13632-13637.
- 39) Butovsky O, et al. *Mol Cell Neurosci*. 2005;29:381-393.
- 40) Ribeiro Xavier AL, et al. *J Neurosci*. 2015;35:11848-11861.
- 41) Choi JY, et al. *Exp Neurobiol*. 2017;26:33-41.
- 42) Rymo SF, et al. *PLoS One*. 2011;6:e15846.
- 43) Arno B, et al. *Nat Commun*. 2014;5:5611.
- 44) Mosher KI, et al. *Nat Neurosci*. 2012;15:1485-1487.
- 45) Sato K. *Glia*. 2015;63:1394-1405.
- 46) Ben-Hur T, et al. *Mol Cell Neurosci*. 2003;24:623-631.
- 47) Cacci E, et al. *J Neurosci Res*. 2005;80:789-797.
- 48) Iosif RE, et al. *J Neurosci*. 2006;26:9703-9712.
- 49) Koo JW, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:751-756.
- 50) Bernardino L, et al. *Stem Cells*. 2008;26:2361-2371.
- 51) Leal MC, et al. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:53.
- 52) Yuan J, et al. *Oncotarget*. 2017;8:19855-19865.
- 53) Obermeier B, et al. *Nat Med*. 2013;19:1584-1596.
- 54) Derecki NC, et al. *Nature*. 2012;484:105-109.
- 55) Soragna D, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:825-826.
- 56) Xing J, et al. *Res Rep Biochem*. 2015;5:89-100.
- 57) Cady J, et al. *JAMA Neurol*. 2014;71:449-453.
- 58) Yeh FL, et al. *Trends Mol Med*. 2017;23:512-533.
- 59) Chen SK, et al. *Cell*. 2010;141:775-785.
- 60) Zhan Y, et al. *Nat Neurosci*. 2014;17:400-406.
- 61) Hong S, et al. *Science*. 2016;352:712-716.
- 62) Lemere CA, et al. *Rejuvenation Res*. 2006;9:77-84.
- 63) Guillot-Sestier MV, et al. *Trends Neurosci*. 2015;38:674-681.
- 64) Guillot-Sestier MV, et al. *Neuron*. 2015;85:534-548.
- 65) Heneka MT, et al. *Lancet Neurol*. 2015;14:388-405.
- 66) Clemente D, et al. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:268.